

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(3)

(11)Publication number : 05-294849

(43)Date of publication of application : 09.11.1993

(51)Int.Cl.

A61K 47/42

A61K 47/48

(21)Application number : 04-129596

(71)Applicant : UNITIKA LTD

(22)Date of filing : 21.04.1992

(72)Inventor : SATO HIROKO

OKA MASANORI

UEMURA KOICHI

SAKAMOTO IZUMI

## (54) NON-GELATINOUS FIBRIN AND ITS PRODUCTION

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To provide a non-gelatinous fibrin usable as an extremely excellent sustained release agent, easily applicable to the body, enabling sustained release of the active component over a long period, exhibiting a solution state at the time of administration and gelatinizing on the administered part after administration.

**CONSTITUTION:** The objective non-gelatinous fibrin has gelling capability and contains active component immobilized on fibrin. It does not take a gelatinous state at acidic pH of the solution and easily gelatinizes by changing the pH to neutral state or thereabout. Since the fibrin takes a solution state in administration by keeping the acidic state, it can easily be administered. It is gelatinized in blood or body fluid of neutral state, retained in the local site and slowly subjected to fibrinolysis, dissolution, digestion and decomposition with blood and body fluid to enable the long-term sustained release of the active component. The non-gelatinous fibrin can be produced by a simple method by converting a fibrinogen into a fibrin gel in a state mixed with an active component, immobilizing the active component to the gel and converting the product into a non-gelatinous fibrin having gelling capability.

(3)

1045118

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-294849

(43)公開日 平成5年(1993)11月9日

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>  
A 61 K 47/42  
47/48

識別記号 庁内整理番号  
B 7433-4C  
C 7433-4C  
B 7433-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 2(全 4 頁)

(21)出願番号 特願平4-129596

(22)出願日 平成4年(1992)4月21日

(71)出願人 000004503

ユニチカ株式会社  
兵庫県尼崎市東本町1丁目50番地

(72)発明者 佐藤 弘子

京都府京都市中京区西の京春日町16-44  
A-601

(72)発明者 岡 正典

奈良県奈良市大宮町3-5-5-701

(72)発明者 植村 康一

京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株  
式会社中央研究所内

(72)発明者 阪本 泉

京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株  
式会社中央研究所内

(54)【発明の名称】 非ゲル状フィブリンおよびその製造方法

## (57)【要約】

【構成】 薬剤が固定化されたフィブリンであって、かつゲル化能力を有する非ゲル状フィブリン

【効果】 本発明の非ゲル状フィブリンは徐放性製剤として極めて好適に使用でき、製剤投与が簡単であって、しかも長期間の薬剤の徐放が可能である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬剤が固定化されたフィブリノーゲンであつて、かつゲル化能力を有する非ゲル状フィブリノーゲン。

【請求項2】 下記(1)、(2)及び(3)の工程からなることを特徴とする請求項1記載の非ゲル状フィブリノーゲンの製造方法。

(1) 薬剤を混合した状態でフィブリノーゲンをフィブリングルに変換する工程。

(2) フィブリングルに薬剤を固定化する工程。

(3) 薬剤が固定化されたフィブリングルを、ゲル化能カ有する非ゲル状フィブリノーゲンに変換する工程。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は非ゲル状フィブリノーゲンおよびその製造方法に関するものであり、詳しくは徐放性製剤として好適な非ゲル状フィブリノーゲンおよびその製造方法に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】 従来、生体由来高分子物質であるフィブリノーゲン、フィブリノーゲンは生体適合性のよい高分子材料としてよく知られ、これらに薬剤を固定化あるいは包含させて徐放性製剤とすることは既に知られている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 生体内に投与される徐放性製剤としては、投与時には溶液状で投与が容易であり、投与後は局所に停滞するような徐放性製剤の提供が求められている。フィブリノーゲンは生体内のトロンビン又は血液凝固第XIII因子等の凝固系酵素によりフィブリノーゲンに変換されゲル化する。このフィブリングルは、さらに生体内でプラスミン等の線溶系酵素等の作用により溶解、消化され消失する。従来、フィブリノーゲン、フィブリノーゲンは単なる高分子材料としてのみ使用されており、これらの持つゲル化能力に主体を置いた製剤は存在しなかった。その理由としては、フィブリノーゲンに薬剤を直接固定化した場合、フィブリノーゲンの持つゲル化能力を失うことが多く、特に多量の薬剤を固定化した場合は著しくゲル化能力を失うことが多いのである。このような製剤を徐放性製剤として用いた場合、フィブリノーゲンを担体とした有利性、すなわち投与部位においてゲル変換をおこすために起こる局所停滞性、血液・体液等による溶解・消化・分解の遅延、あるいは形成したゲルからの徐放のために起こる徐放期間の延長等の能力が発揮できなかつた。また、フィブリングルに薬剤を固定化しそのまま生体内に投与する場合には、そのゲル状の性質のため投与が非常に困難であった。そこで、本発明は、投与後にゲル化する能力を有する非ゲル状フィブリノーゲンおよびその製造方法を提供することを目的とするものである。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、このよう

な課題を解決するために鋭意検討の結果、投与時には溶液状であり、投与後投与部位にてゲル化を起こす、薬剤が固定化された非ゲル状フィブリノーゲンおよびその製造方法を見い出し、本発明に到達した。すなわち、本発明は、薬剤が固定化されたフィブリノーゲンであつて、かつゲル化能カ有する非ゲル状フィブリノーゲン、および下記(1)、(2)及び(3)の工程からなることを特徴とする請求項1記載の非ゲル状フィブリノーゲンの製造方法を要旨とするものである。

(1) 薬剤を混合した状態でフィブリノーゲンをフィブリングルに変換する工程。

(2) フィブリングルに薬剤を固定化する工程。

(3) 薬剤が固定化されたフィブリングルを、ゲル化能カ有する非ゲル状フィブリノーゲンに変換する工程。

【0005】 以下、本発明を詳細に説明する。本発明における、薬剤の固定化されたフィブリノーゲンでかつゲル化能カ有する非ゲル状フィブリノーゲンとしては、例えば、薬剤の固定化されたフィブリノーゲンであり、溶液のpHが酸性側ではゲル状とならず、pHを中性付近にすることにより容易にゲル化するフィブリノーゲンが挙げられる。このフィブリノーゲンは、通常はモノマーであるが、ダイマー、トリマー等のオリゴマーを含んでもよい。本発明の非ゲル状フィブリノーゲンを徐放性製剤として用いた場合、投与時には酸性状態を保つことにより溶液状となるため投与が簡単であり、中性領域のpHである血液中あるいは体液中に投与することによりその投与部位でゲル変換を起こすので、局所停滞性にすぐれた徐放担体となる。また、投与部位で形成したゲルは血液・体液等による線溶・溶解・消化・分解をゆるやかに受けるので、ゲルからの薬剤の長期間の徐放が可能となる。

【0006】 本発明で用いられる薬剤は、特に限定されないが、通常有効血中濃度あるいは有効局所濃度を維持するために頻回投与を余儀なくされる薬剤が望ましい。具体的には下記の薬剤が例として挙げられる。

【0007】 メフェナム酸、アセメタジン、インドメタシン、アスピリン、イブプロフェン、エテンザミド、フェニルブタゾン、ケトプロフェン、メピリゾール等の解熱鎮痛消炎剤；

【0008】 塩酸ビペリデン、塩酸アマンタジン、レボドバ、カルビドバ、塩酸ベンサラシド等の抗パーキンソン剤；

【0009】 塩酸プロカインアミド、塩酸リドカイン、塩酸プロプラノロール、ピンドロール、塩酸アルブレノロール、塩酸オクスプレノロール等の不整脈用剤；

【0010】 ヒドロクロロチアジド、スピロノラクトン、トリアムテレン、アセタゾラミドキネサゾン、ブメタニド、フロセミド等の利尿剤；

【0011】 塩酸クロニジン、塩酸ブントロロール、塩酸プラゾシン、カプトプリル、酒石酸メトプロロール、メチルドバ、硫酸ベタニジン等の血圧降下剤；

- 【0012】塩酸メトキサミン、塩酸フェニレフリン、塩酸ジヒドロエルゴタミン等の血管収縮剤；
- 【0013】エフロキサート、塩酸エタフェノン、塩酸オキシフェドリン、塩酸ジラゼブ、塩酸ジルチアゼム、ジビリダモール、ニトログリセリン、ニフェジピン、亜硝酸アミル、イノシトールヘキサニコチネート、ヘプロニカート、塩酸トラゾリン等の血管拡張剤；
- 【0014】クロフィブラーート、デキストラン硫酸ナトリウム、プロブコール、ニセリトロール、メリナミド等の動脈硬化用剤；
- 【0015】塩酸ニカルジピン、塩酸メクロフェニキサート、 $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、 $\gamma$ -アミノ酪酸、シチコリン、ホバテン酸カルシウム、ビンポセチン、ペントキシフェリン、イデベノン、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム等の循環器官用剤；
- 【0016】ノスカピン、塩酸ブコムヘキシン、塩酸エフェドリン等の鎮咳去痰剤；メチルメチオニン・スルホニウム・クロリド、セクレチン、ベルゲニン、グファルナート、シメチジン、ファモチジン等の抗潰瘍剤；
- 【0017】塩酸テトラコサクチド、ヒト成長ホルモン、ソマトрем、血清性性腺刺激ホルモン、胎盤性性腺刺激ホルモン、下垂体性性腺刺激ホルモン、オキシトシン、パソプレシン、酢酸デスマブレシン、リオチロニンナトリウム、オキシメトロン、メスタノロン、ノルエピネフリン、エピネフリン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、プレドノゾロン、エストラジオール、エストリオール、ポロゲステロン、インスリン等のホルモン剤；
- 【0018】塩酸ナイトロジエンマスターードーN-オキシド、シクロフォスファミド、チオテパ、カルボコン、塩酸ニムスチン、イフォスファミド、カタルバジン、メルカブトプリン、チオイノシン、シタラビン、フルオロウラシル、テガフル、塩酸アンシタビン、メトトレキサート、カルモフル、マイトイシンC、塩酸ブレオマイシン、レンチナン、シスプラチニン等の抗悪性腫瘍剤；
- 【0019】ペニシリン、ベンジルペニシリンカリウム、アンビシリン、セファクロル、セファレキシン、セフォペラゾンナトリウム、エリスロマイシン、クロラムフェニコール、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、塩酸ミノサイクリン、塩酸リンコマイシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、硫酸ジベカシン、トブラマイシン、硫酸アミカシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸ミクロマイシン、リファンピシ等の抗生物質。
- 【0020】その他に、スルフィソミジン、スルファメトキサゾール、パラアミノサリチル酸カルシウム、イソニアジド、エチオナミド、アシクロビル等の化学療法剤の他、インターフェロン、インターロイキン等のサイトカインが挙げられるが、硫酸ジベカシン、硫酸アミカシン

- ン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸ミクロマイシン等の抗生物質及びシタラビン、マイトイシンC等の抗悪性腫瘍剤が好ましい。
- 【0021】本発明の非ゲル状フィブリン中におけるこれらの薬剤の含有量は、薬剤の薬理作用の強さ等によって適宜決定される。
- 【0022】本発明で用いられるフィブリノーゲンは特定のものである必要はなく、ヒト、ウシ、ブタ、ウサギ、ヒツジ、ヤギ等あらゆる起源のものが挙げられるが、ヒト由来のものが望ましい。
- 【0023】次に、本発明の製造方法を説明する。本発明の製造方法においては、まず、フィブリノーゲンに上記の薬剤を混合した状態でフィブリングルに変換する。ここでフィブリングルとは可溶性フィブリンを意味し、血液凝固第XIII因子等によってフィブリン分子間に $\gamma$ - $\gamma$ 架橋を起こして安定化した安定化フィブリンを意味するものではない。フィブリングルを得る手段としては、如何なる手段を用いてもよいが、トロンビンの添加によって行うのが最も簡便である。フィブリノーゲンの濃度は特に限定されないが、0.01～400mg/dlが望ましく、0.1～80mg/dlが最も望ましい。また、フィブリノーゲン溶液の溶媒としては、水溶液であれば特に限定されるものではなく、生理的食塩水、りん酸緩衝液、ほう酸緩衝液等の各種緩衝液あるいは、塩化ナトリウム、塩化カリウム、臭化ナトリウム等の塩、蛋白、アミノ酸、糖、脂質等を含んだ水溶液を用いることが出来る。トロンビンの添加量はフィブリノーゲンのフィブリン変換が起こればいずれの濃度でもよい。
- 【0024】次に、上記のようにして得られたフィブリングルに薬剤を固定化するが、その方法としては、薬剤の持つ官能基によっても異なり、共有結合、イオン結合、疎水結合、配位結合、水素結合等が挙げられるが、長期の徐放期間が必要な場合は共有結合を用いて固定化することが最も望ましい。共有結合させる場合は、薬剤の官能基によって、ペプチド法、ジアゾ法、アルキル化法あるいは架橋化法等を用いることが出来る。架橋化法を用いる場合は、架橋化剤として2価あるいは3価反応性架橋剤を用いることができるが、具体的にはグルタルアルデヒド、ヘキサメチレンジイソシアネート等が挙げられる。架橋剤としてグルタルアルデヒドを用いる場合は0.01%～1%の濃度が好ましく、0.1～0.5%が最も好ましい。反応時間は5分間以上2時間未満が好ましく、15分間～1時間がさらに好ましい。また、薬剤を固定化する際、必要に応じてフィブリングルを細かに裁断することもできる。裁断する場合、その大きさは1mm<sup>3</sup>程度が好ましい。このようにして得られた、フィブリングルに固定化された薬剤はフィブリンモノマーのポリマーへの重合部位を阻害することなく、次の工程で非ゲル状フィブリンに変換された後もpHの変化により再度ゲル化することが可能である。

5

【0025】次に、薬剤の固定化されたフィブリングルをゲル化能を有する非ゲル状フィブリンに変換するが、非ゲル状フィブリンに変換するためには例えば酸性溶液中溶解する。酸性溶液は塩酸、硫酸、酢酸、りん酸等の酸の他、酢酸緩衝液、トリスー塩酸緩衝液等各種緩衝液を用いることができる。また、酸性溶液のpHは1～7が好ましく、pH3～5がさらに好ましい。

【0026】以上の様にして得られた本発明の非ゲル状フィブリンは、溶液状あるいは凍結乾燥状態で保存され、実際の使用にあたっては適当な濃度に調製した後、投与することができる。

#### 【0027】

【実施例】次に、本発明を実施例により具体的に説明する。

##### 実施例1

ウシ由来のフィブリノーゲン（マイルズラボラトリー社製）50mgと硫酸ジベカシン（明治製薬社製）75mg及び臭化ナトリウム1gをほう酸緩衝液（0.01M、pH9.0）5ml中に溶解した後、トロンビン25単位を含む水溶液0.1mlを加えてフィブリノーゲンをフィブリングルに変換した。フィブリングルを1mm<sup>3</sup>程度に裁断した後、0.25%のグルタルアルデヒド水溶液中で30分間攪拌し、硫酸ジベカシンをフィブリングルに固定化した。次に硫酸ジベカシンの固定化されたフィブリングルを0.02mol/lの酢酸溶液中に入れ、グルタルアルデヒドの架橋化反応を停止させると共に、フィブリングルの非ゲル状フィブリンへの変換を行った。このようにして調製した、硫酸ジベカシンの固定化された非ゲル状フィブリンは、フィブリンモノマー1分子中に約15分子の硫酸ジベカシンが固定化され、中性溶液中に入れることにより、再度ゲル状となつた。

##### 【0028】実施例2

6

ヒト由来のフィブリノーゲン（株式会社ミドリ十字社製）200mgと硫酸ジベカシン（明治製薬社製）300mgをほう酸緩衝液（0.01M、pH9.0）5ml中に溶解した後、トロンビン25単位を含む水溶液0.1mlを加えてフィブリノーゲンをフィブリングルに変換した。フィブリングルを1mm<sup>3</sup>程度に裁断した後、0.25%のグルタルアルデヒド水溶液中で30分間攪拌し、硫酸ジベカシンをフィブリングルに固定化した。次に硫酸ジベカシンの固定化されたフィブリングルを0.02mol/lの酢酸溶液中に入れ、グルタルアルデヒドの架橋化反応を停止させると共に、フィブリングルの非ゲル状フィブリンへの変換を行った。このようにして調製した、硫酸ジベカシンの固定化された非ゲル状フィブリンは、フィブリンモノマー1分子中に約15分子の硫酸ジベカシンが固定化され、中性溶液中に入れることにより、再度ゲル状となつた。

##### 【0029】比較例1

ウシ由来のフィブリノーゲン（マイルズラボラトリー社製）50mgと硫酸ジベカシン（明治製薬社製）75mgをほう酸緩衝液（0.01M、pH9.0）5ml中に溶解した後、0.25%のグルタルアルデヒド水溶液0.5mlを加え、硫酸ジベカシンをフィブリノーゲンに固定化した。このようにして調製した、硫酸ジベカシンの固定化されたフィブリノーゲンは、フィブリノーゲン1分子中に約15分子の硫酸ジベカシンが固定化されていたが、トロンビン等を加えても、もはやゲル状とならなかつた。

##### 【0030】

【発明の効果】本発明の非ゲル状フィブリンは、徐放性製剤として極めて好適に使用でき、製剤投与が簡単であつて、しかも長期間の薬剤の徐放が可能である。また、本発明の製造方法によると、非ゲル状フィブリンを簡単な操作で製造することができる。